

## **Grundnotat til Folketingets Europaudvalg om forslag til kommissionsbeslutning om udstedelse af markedsførings-tilladelse for lægemidlerne Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS**

### **Resumé**

En vedtagelse af de foreliggende forslag vil indebære, at der udstedes markedsføringstilladelser til lægemidlerne Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS. Lægemidlerne anvendes til behandling af for højt blodtryk i tilfælde, hvor blodtrykket ikke kan reguleres tilstrækkeligt med irbesartan eller hydrochlorothiazid alene.

En vedtagelse af forslagene kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslagene en forbedring af sundhedsbeskyttelses-niveauet i Danmark.

Der er kun udarbejdet et enkelt notat for de to præparater, idet Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS begge er identiske med Co-Aprovel; et præparat, som har været på det danske marked i 10 år.

### **1. Indledning**

Kommissionens forslag (EU/1/06/377/001-028 (EMEA/H/C/783) og EU/1/06/369/001-028 (EMEA/H/C/784)) til de ovenfor nævnte beslutninger er fremsendt til medlemsstaterne den 20., henholdsvis den 19. december 2006.

Forslaget har som retsgrundlag artikel 10, stk. 2, i Rådets forordning 726/2004 om fastlæggelse af fællesskabsprocedurer for godkendelse og overvågning af human- og veterinærmedicinske lægemidler og om oprettelse af et europæisk lægemiddelagentur.

Forslaget behandles i skriftlig procedure, og Kommissionen har oplyst, at medlemsstaternes stillingtagen til forslaget skal være forinden for skriftskomiteén i hænde senest den 10., henholdsvis den 9. januar 2007.

Efter forordning 726/2004 skal en central godkendelsesprocedure følges ved ansøgninger om udstedelse af markedsføringstilladelse til lægemidler udviklet på grundlag af en række bioteknologiske fremgangsmåder. Proceduren skal desuden anvendes ved godkendelse af lægemidler til mennesker med et indhold af nye aktive stoffer (der ikke tidligere har været godkendt i et lægemiddel inden for EU), når de pågældende lægemidler er fremstillet til behandling af immunforsvarssygdomme, kræft, visse nerverelidelser, sukker-

syge og sjældne sygdomme samt ved godkendelse af veterinære lægemidler bestemt til at fremme dyrs vækst eller produktivitet.

Virksomhederne kan endvidere frivilligt anmode om anvendelse af den centrale procedure for andre lægemidler med et nyt aktivt stof, lægemidler som er behandlingsmæssigt, videnskabeligt eller teknisk nyskabende, samt lægemidler hvor en tilladelse på fællesskabsplan kan være til gavn for patienterne.

Ansøgninger, der behandles efter den centrale procedure, indsendes til Det Europæiske Lægemiddelagentur. Lægemiddelagenturets udtalelse om ansøgningen afgives af et af agenturets videnskabelige ekspertudvalg. Ved ansøgninger om godkendelse af lægemidler til mennesker afgives udtalelse af CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use – Udvalget for Humanmedicinske Lægemidler). Hvert medlemsland har udpeget 1 medlem til dette udvalg.

Kommissionen træffer afgørelse om godkendelse eller nægtelse af godkendelse af udstedelse af en markedsføringstilladelse efter forvaltningsproceduren i Det Stående Udvalg for Humanmedicinske Lægemidler. Kommissionen vedtager de foreslåede foranstaltninger, der straks finder anvendelse. Opnås der ikke kvalificeret flertal i udvalget, forelægger Kommissionen sin beslutning for Rådet. Kommissionen kan i så fald udsætte anvendelsen af de foranstaltninger, den har vedtaget, i 1 måned. Rådet kan med kvalificeret flertal træffe anden afgørelse inden for 1 måned. Har Rådet ikke inden for fristen på 1 måned truffet en anden afgørelse, gennemfører Kommissionen sin beslutning.

## **2. Forslagenes formål og indhold**

Vedtagelse af Kommissionens forslag til beslutning indebærer, at der af Kommissionen kan udstedes markedsføringstilladelse til lægemidlerne Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS, som giver adgang til at markedsføre lægemidlerne i samtlige 27 medlemslande.

### **Kort beskrivelse af lægemidlerne**

Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS er indiceret til behandling af essentiel hypertension, d.v.s. forhøjet blodtryk, hvor der ikke er påvist anden sygdom som forklaring på forhøjelsen. Lægemidlerne er en kombination af angiotensin-II-receptorantagonisten irbesartan og et thiazid-diureticum, hydrochlorothiazid. Begge stoffer virker blodtryksnedsættende, og kombinationen medfører en større reduktion af blodtrykket, end der kan opnås med hver komponent alene. Den faste dosis-kombination er således indiceret til patienter, som ikke kan behandles optimalt med et enkelt af stofferne.

Irbesartans blodtryksreducerende virkning skyldes dets selektive antagonisme mod angiotensin-II receptorerne. Angiotensin-II dannes via angiotensin-I ud fra angiotensinogen; et stof, der produceres i leveren. Det binder sig til receptorer i blodårerne, hvilket får disse til at trække sig sammen. Når denne binding blokeres, slapper blodårerne af, og blodtrykket falder. Mekanismen bag den vanddrivende effekt af hydrochlorthiazid er velbeskrevet, mens mekanismen for den antihypertensive virkning ikke er afklaret.

Essentiel hypertension giver oftest ingen væsentlige symptomer i sig selv, men indebærer en betydelig risiko for udvikling af komplikationer i form af apoplexia cerebri (hjerneblødning, blodprop i hjernen), blodprop i hjertet, hjertesvigt og pludselig død.

Behandling af hypertension er overordentligt væsentligt for at forebygge disse komplikationer. Talrige undersøgelser har gennem de sidste mange år påvist en klar effekt af behandling, og nye undersøgelser taler for, at man bør behandle blodtrykket endnu længere ned, end man tidligere har gjort.

Et thiazidpræparat vil ofte være første valg blandt de efterhånden mange forskellige antihypertensiva. Dette kan i nogle tilfælde være tilstrækkeligt, men i mange tilfælde vil det være nødvendigt at supplere med et eller flere andre præparater. Patienter reagerer ikke altid ens på medicin, og ofte må flere forskellige kombinationer afprøves, før man finder frem til den bedste behandling for den enkelte patient. Er det konstateret, at kombinationen af hydrochlorthiazid og en angiotensin-II antagonist er effektiv, vil det være en fordel for patienten at få behandlingen i form af et kombinationsprodukt – for at reducere antallet af tabletter.

Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS tabletter tages én gang dagligt. De findes i 3 forskellige styrker: irbesartan 150 mg + hydrochlorthiazid 12,5 mg, irbesartan 300 mg + hydrochlorthiazid 12,5 mg eller 25 mg. Behandlingen kan, hvis nødvendigt, kombineres med andre antihypertensiva.

Behandlingen bør ikke gives til patienter med dårlig nyre- og leverfunktion, ligesom den ikke bør anvendes til gravide i 2. og 3. trimester, til ammende eller til patienter, som er allergiske over for de aktive stoffer eller hjælpestoffer.

Forsigtighed skal udvises, hvis behandlingen gives til patienter med nyre- eller leverpåvirkning, med væskemangel, med hjerteklapfejl og hos patienter med diabetes bør man være opmærksom på, at der kan blive behov for justering af den antidiabetiske behandling. Som for alle patienter i diuretisk behandling skal salt- og væskebalancen kontrolleres med passende tidsintervaller.

Bivirkninger kan forekomme, men i placebo-kontrollerede undersøgelser ses bivirkninger ikke hyppigere i de aktivt behandlede grupper end i

placebogrudderne. Bivirkninger beskrevet af mere end 1 pct. af behandlede er svimmelhed, træthed, kvalme samt ændret vandladningsmønster.

Lægemedlerne må kun udleveres efter recept.

### **3. Nærhedsprincippet**

Der er tale om en gennemførelsesforanstaltning for en allerede vedtagen retsakt. Overvejelser om nærhedsprincippet er derfor ikke relevante.

### **4. Udtalelser**

Europa-Parlamentet skal ikke udtale sig om forslagene.

### **5. Forslagenes konsekvenser for Danmark**

Cirka 20 pct. af den voksne danske befolkning lider af for højt blodtryk. Hyppigheden stiger med alderen, således at ca. 50 pct. af befolkningen ældre end 65 år har hypertension.

Som nævnt ovenfor er grænsen for, hvornår man vil finde behandling indiceret, faldet gennem de senere år, og man accepterer ikke længere et blodtryk over 140/80 mmHg uden at overveje behandling. Undersøgelser har vist, at blot en beskedent nedsættelse af blodtrykket reducerer risikoen for apopleksi ganske betydeligt.

Behandling af essentiel hypertension varetages oftest af den praktiserende læge, og kun komplicerede tilfælde henvises til hospital eller praktiserende speciallæge.

Som nævnt indeholder de pågældende lægemidler en kombination af to velkendte antihypertensiva, og fordelene ved dem ligger derfor alene i, at patienterne kan nøjes med færre tabletter dagligt, hvilket vil indebære en bedre compliance og dermed en større behandlingseffekt.

Det er Lægemedelstyrelsens vurdering, at de pågældende lægemidler fuldt ud lever op til de krav, der stilles til lægemidlers effekt, sikkerhed og kvalitet. Det er Lægemedelstyrelsens opfattelse, at markedsføringen af de pågældende lægemidler kan indebære behandlingsmæssige fordele, og i den sammenhæng udgør forslaget en bedring af sundhedsbeskyttelsen.

Da man endnu ikke kender den pris, som Irbesartan Hydrochlorothiazide Winthrop og Irbesartan Hydrochlorothiazide BMS vil blive solgt til, og da man ikke har et præcist tal for, hvor stor en del af patienterne med essentiel hypertension, der vil skulle tilbydes behandling med et af disse lægemidler,

kan man ikke præcist udtale sig om forslagets økonomiske konsekvenser for regionerne.

Forslagene vil ikke have statsfinansielle konsekvenser.

En vedtagelse af Kommissionens forslag vil ikke kræve dansk lovgivning.

## **6. Høring**

Ansøgninger om markedsføringstilladelser til lægemidler forelægger Lægemiddelstyrelsen ikke for andre myndigheder eller organisationer, da disse sager med ledsagende dokumentationsmateriale indeholder oplysninger om forretningshemmeligheder af sensitiv karakter.

## **7. Regeringens foreløbige generelle holdning**

Regeringen kan støtte forslagene.

## **8. Generelle forventninger til andre landes holdninger**

Forslagene har været behandlet i ekspertudvalget CHMP, som med enstemmighed har kunnet anbefale markedsføringen af de pågældende lægemidler.

Forslagene har ikke været drøftet i EU-regi efter behandlingen i CHMP, hvorfor forhandlingssituationen er uafklaret.

Det forventes, at hovedparten af medlemsstaterne kan støtte forslagene.

## **9. Tidligere forelæggelse for Folketingets Europaudvalg**

Forslagene har ikke tidligere været forelagt Folketingets Europaudvalg.